

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1

(10) 国際公開番号
WO 02/053153 A1

- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

〔続葉有〕

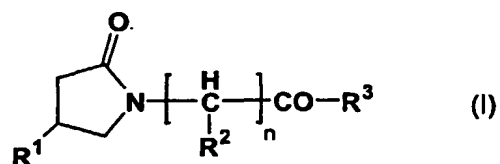
WO 02/053153 A1

WO 02/053153 A1



(57) 要約:

一般式 (I):

[式中、R¹は、水素原子又は水酸基を示し、R²は、水素原子又は炭素数1から3のアルキル基を示し、

R³は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から3のアルキル基及び炭素数1から3のアルコキシル基からなる群から選ばれる原子又は置換基を1から3個有していてもよいフェニル基又は-NH-R⁴

(R⁴は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から3のアルキル基及び炭素数1から3のアルコキシル基からなる群から選ばれる原子若しくは置換基を1から3個有していてもよいフェニル基、又は水素原子を示す。)

を示し、

nは0又は1を示す。]

で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含む神経因性疼痛の治療及び／又は予防のための医薬。

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

明 細 書

神経因性疼痛治療及び予防薬

技術分野

本発明は、神経因性疼痛の治療及び／又は予防のための医薬、あるいは鎮痛補助薬に関する。

背景技術

末期がん患者における痛みは、重大な問題であり、がん患者を痛みから解放することは、患者のクオリティー・オブ・ライフ(Quality of Life)を高めるためにも重要な問題である。従来、これらがん患者の疼痛治療には、モルヒネに代表される麻薬系鎮痛薬が用いられてきた。癌における痛みには、末梢における機械的刺激、化学的刺激、熱的刺激等の侵害刺激によって起こる体性痛、実質臓器の牽引や腫脹による皮膜の伸展や管腔臓器の内圧上昇による刺激によって惹起される内臓痛の他に、モルヒネが効きにくく難治性のニューロパシクペイン(神経障害性疼痛又は神経因性疼痛とも呼ばれるが、以下、本願明細書では神経因性疼痛と呼ぶ。)があることが知られている。

通常、痛みは、組織の障害により当該組織部分に発生し、痛みのある部分における組織障害がなくなった時点でその痛みも消失する。しかし、痛みのある部分に組織の障害がみられなくても、そこに焼ける、締めつけられる、刺される、電気が走るような痛みが発生することがある。このような、痛みを神経因性疼痛といい、末梢又は中枢における神経の障害又は機能異常によって引き起こされる痛みである。

神経因性疼痛は単独で発生する場合もあるが、がん性疼痛においては、その約30%が体性痛と合併し混合していると言われている。がん性神経因性疼痛の薬物療法では、抗うつ薬、抗けいれん薬、局所麻酔薬、 α_2 アゴニスト、GABA受

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

容体アゴニスト、NMDA受容体拮抗薬等が麻薬性鎮痛剤等の鎮痛補助薬として用いられているが、それ自身の副作用が強いことや、また、がん患者では多くの場合、モルヒネが投与される為、モルヒネとの併用の相性が悪く、モルヒネの副作用を増大させてしまう場合があった。従って、安全性が高くモルヒネとの相性が良い鎮痛補助薬が、現在望まれている(今月の治療、Vol. 8, No. 32000別刷)。

また、神経因性疼痛はがん性疼痛のみならず、带状疱疹後神経痛、開胸術後痛、糖尿病性ニューロパチー、CRPS (complex regional pain syndrome ; 明らかに神経損傷が認められないものを type-1(反射性交感神経性ジストロフィー(RSD))、神経損傷が認めらるものを type-2(カウザルギー)という。)、多発性硬化症、AIDS、三叉神経痛、視床痛、脊髄障害による対麻痺性疼痛症、無知覚性疼痛症、幻肢痛にも認められることが知られている(医学のあゆみ Vol. 195 No.9 2000.12.2, p627-632)。

発明の開示

本発明の課題は、神経因性疼痛に有効な化合物を提供することにある。

また、本発明の別の課題は、神経因性疼痛の治療及び／又は予防のための医薬を提供することにある。

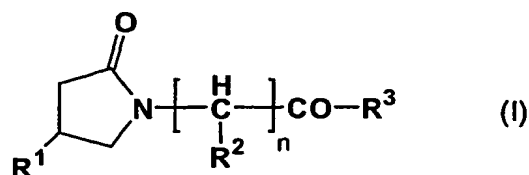
本発明の別のさらに別の課題は、神経因性疼痛の治療及び／又は予防のための補助薬を提供することにある。

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の一般式(I)で表される化合物又は製薬上許容されるその塩が優れた神経因性疼痛抑制効果を有することを見出し、本願発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、一般式(I)：

WO 02/053153

PCT/JP01/11356



[式中、 R^1 は、水素原子又は水酸基を示し、

R^2 は、水素原子又は炭素数1から3のアルキル基を示し、

R^3 は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から3のアルキル基、及び炭素数1から3のアルコキシル基からなる群から選ばれる原子若しくは置換基を1から3個有していてもよいフェニル基、又は $-\text{NH}-\text{R}^4$ (R^4 は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から3のアルキル基及び炭素数1から3のアルコキシル基からなる群から選ばれる原子若しくは置換基を1から3個有していてもよいフェニル基、又は水素原子を示す。)を示し、

n は0又は1を示す。]

で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含む神経因性疼痛の治療及び／又は予防のための医薬を提供するものである。

また、本発明により、上記一般式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含む神経因性疼痛の抑制のための医薬；及び上記一般式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含む鎮痛補助のための医薬(本明細書においてこの医薬を「鎮痛補助薬」と呼ぶ場合がある)が提供される。

上記の発明において、神経因性疼痛としては、例えば、がん性疼痛、帯状疱疹後神経痛、開胸術後痛、糖尿病性ニューロパチー、CRPS、多発性硬化症、AIDS、三叉神経痛、視床痛、脊髄障害による対麻痺性疼痛症、無知覚性疼痛症又は幻肢痛における神経因性疼痛などを挙げることができる。

上記の医薬において、式(I)で表される化合物としては、2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド(ピラセタム)、4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-ピロ

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

リジンアセトアミド(オキシラセタム)、1-(4-メトキシベンゾイル)-2-ピロリジノン(アニラセタム)、(S)- α -エチル-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド(レベチラセタム)又はN-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)アセトアミド(ネフィラセタム)が好ましく、これらのうち、4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド又はN-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)アセトアミドがより好ましく、N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)アセトアミドが特に好ましい。

さらに別の観点からは、神経因性疼痛の治療及び／又は予防方法であって、式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩の治療及び／又は予防有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；神経因性疼痛の抑制方法であって、式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；神経因性疼痛の治療及び／又は予防の補助療法であって、式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；神経因性疼痛の治療及び／又は予防方法であって、1以上の鎮痛剤とともに式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩の治療及び／又は予防有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。さらに、上記の医薬又は上記の鎮痛補助薬の製造のための式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩の使用が本発明により提供される。

図面の簡単な説明

第1図は、末梢性疼痛試験法(Peripheral nociception test)における神経因性疼痛抑制効果を示すグラフである。

第2図は、von Frey test における神経因性疼痛抑制効果を示すグラフである。

第3図は、von Frey test におけるオキシラセタムの神経因性疼痛抑制効果を示すグラフである。

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

第4図は、von Frey test におけるネフィラセタムの経口投与による神経因性疼痛抑制効果を示すグラフである。

第5図は、Hargreaves test における糖尿病性神経因性疼痛抑制効果を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

上記一般式 (I) で示される化合物は、特公昭42-19093号公報、特開昭52-23072号公報、特開昭54-117468号公報、特開昭60-252461号公報、特開昭56-2960号公報、特開昭61-280470号公報、特開平4-160496号公報、特公平3-46466号公報等に記載されている公知化合物である。そして、その作用としては、脳機能改善作用(特公昭62-5404号公報)、アルツハイマー型痴呆改善作用(特開平5-163144号公報)、脳血管性痴呆改善作用(特開平5-163145号公報)、麻薬性鎮痛剤の依存・耐性形成抑制作用(アメリカ合衆国特許第6107330号)、難治性てんかん改善作用(WO00/7593号)、ミトコンドリア膜安定化作用(WO98/14213号)、神経細胞死抑制作用(WO00/72844号)等が知られているが、これらの化合物の疼痛抑制作用又は鎮痛補助作用は全く知られていない。

これらの化合物は、例えば、特公昭42-19093号公報、特開昭52-23072号公報、特開昭54-117468号公報、特開昭60-252461号公報、特開昭56-2960号公報、特開昭61-280470号公報、特開平4-160496号公報、特公平3-46466号公報に記載された方法で容易に製造することができる。

一般式 (I) 中、 R^3 としては、アルコキシル基を有するフェニル基又は $-NH-R^4$ が好ましい。 R^4 としては、アルキル基を2個有するフェニル基又は水素原子が好ましい。

一般式 (I) に包含される化合物のうち、代表的な化合物として、2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド(ピラセタム)、4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

ーピロリジンアセトアミド(オキシラセタム)、1-(4-メトキシベンゾイル)-2-ピロリジノン(アニラセタム)、(S)- α -エチル-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド(レベチラセタム)、N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)アセトアミド(ネフィラセタム)が挙げられるが、中でもネフィラセタム及びオキシラセタムが好ましく、特にネフィラセタムが好ましい。

一般式(I)で表される化合物は、遊離形態の化合物又は製薬学的に許容される塩の形態の化合物のいずれを用いてもよい。また、その水和物又は溶媒和物を用いることもできる。製薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいは酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、10-カンファースルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。

一般式(I)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩は、実施例に示すように、神経因性疼痛実験モデルにおいて神経因性疼痛に対して鎮痛効果を示す。従って、一般式Iで示される化合物又はその製薬学的に許容される塩は、がん性疼痛、帯状疱疹後神経痛、開胸術後痛、糖尿病性ニューロパチー、CRPS、多発性硬化症、AIDS、三叉神経痛、視床痛、脊髄障害による対麻痺性疼痛症、無知覚性疼痛症、幻肢痛等の神経因性疼痛治療及び予防薬として有用である。また、疼痛の治療に使用される医薬、例えば、がん性疼痛等の治療に使用される麻薬性鎮痛剤等の鎮痛補助薬としても有用である。

本発明の医薬の投与形態は特に制限されず、経口的又は非経口的に投与することができる。本発明の医薬として、有効成分である一般式(I)で示される化合物又は製薬学的に許容される塩をそのまま用いてもよいが、通常は、製薬学的に許容される添加物を加えて、当業者に周知の製剤として提供されてもよい。

経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤又はシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する製

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

剤としては、例えば、皮下、静脈内、若しくは筋肉内注射用の注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、又は貼付剤等を挙げることができる。

製薬学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。

本発明の医薬の投与量は特に制限されないが、投与形態、神経因性疼痛の程度、治療又は予防の目的、患者の年齢、症状、体重等に応じて適宜選択すればよい。一例を挙げれば、一般式 (I) で示される化合物又は製薬学的に許容される塩の量として、1日当たり、経口で20から2000mg、好ましくは30から900mg程度であり、上記の1日投与量を数回に分けて投与することも可能である。なお、一般式 (I) で示される化合物の代表例であるネフィラセタムの急性毒性は2,005mg/kg (雄性マウス、経口) であり、安全性は極めて高い (特開平5-163144号公報)。

また、本発明の医薬は、一般的には、それ自体が液剤や錠剤等の製剤形態により提供されている麻薬性鎮痛剤とともに併用し、鎮痛補助薬として使用してもよい。併用の方法は、特に限定されず、例えば、麻薬性鎮痛剤の投与期間に合わせてその全期間にわたって本発明の医薬を継続的に投与する方法；麻薬性鎮痛剤の投与期間中に用時に本発明の医薬を投与する方法；麻薬性鎮痛剤の投与に先立って本発明の医薬の投与を開始しておき、その後に麻薬性鎮痛剤と本発明の医薬の投与を継続する方法；麻薬性鎮痛剤と本発明の医薬を継続的に行った後、麻薬性鎮痛剤の投与を終了して本発明の医薬のみをさらに継続的に投与する方法などを採用することができる。なお、必要に応じて、麻薬性鎮痛剤と本発明の医薬の有効成分とを含む医薬組成物 (いわゆる合剤) を製造して投与することも可能である。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

の実施例に限定されることはない。

実施例 1 : 末梢性疼痛試験法 (Peripheral nociception test) における神経因性疼痛抑制効果

体重 13 – 15 g の ddY 系雄性マウス 17 匹を用いた。マウスにペントバルビタール麻酔を施し、右後肢部分の皮膚を切開し、坐骨神経が見えるようにした。17 匹中 9 匹のマウスの坐骨神経の線維の半分を縫合系で縛り、残り 8 匹 (対照群) は切開手術のみを行った。切開部位を縫合した後、7 日間放置した (Xun Ye et al., Jpn. J. Pharmacol. 2000, Malmberg AB and Basbaum AI, Pain 1998)。放置後のマウスの体重は 20 – 22 g であった。坐骨神経を縛った群を 2 群に分け、片方にはネフィラセタム $5 \mu\text{l}$ (10 nmol)、もう片方には生理食塩水 $5 \mu\text{l}$ を脊髄くも膜下腔に投与した。投与後、10 分と 15 分後に生理食塩水、20 分と 25 分後にブラジキニン $2 \mu\text{l}$ (0.1 fmol)、30 分と 35 分後にブラジキニン $2 \mu\text{l}$ (1 fmol)、40 分と 45 分後にブラジキニン $2 \mu\text{l}$ (10 fmol)、50 分と 55 分後にブラジキニン $2 \mu\text{l}$ (100 fmol) をマウス右後肢足蹠皮下に投与した。一方、切開手術を行ったのみの対照群も 2 群に分け、片方にはネフィラセタム $5 \mu\text{l}$ (10 nmol)、もう片方には生理食塩水 $5 \mu\text{l}$ を脊髄くも膜下腔に投与した。投与後、10 分と 15 分後に生理食塩水、20 分と 25 分後にブラジキニン $2 \mu\text{l}$ (0.01 pmol)、30 分と 35 分後にブラジキニン $2 \mu\text{l}$ (0.1 pmol)、40 分と 45 分後にブラジキニン $2 \mu\text{l}$ (1 pmol)、50 分と 55 分後にブラジキニン $2 \mu\text{l}$ (10 pmol) をマウス右後肢足蹠皮下に投与した。ブラジキニンを投与したときの侵害性屈曲反応を、最大の自発性屈曲反応に対する割合で表した。

実施例 2 : von Frey test における神経因性疼痛抑制効果

体重 16 – 18 g の ddY 系雄性マウス 42 匹を用いた。von Frey test では、マウスを網の上に置き、10 分おきにマウスの足蹠を von Frey フィラメント

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

(TRANSDUCER INDICATOR MODEL 1601 (IITC INC. U. S. A.))で刺激し、逃避反応を示したときの閾値をグラムで表した。マウスにペントバルビタール麻酔を施し、右後肢部分の皮膚を切開し、坐骨神経が見えるようにした。42匹中24匹のマウスの坐骨神経の線維の半分を縫合糸で縛り、残り18匹(対照群)は切開手術のみを行った。切開部位を縫合した後、7日間放置した(Xun Ye et al., Jpn. J. Pharmacol. 2000, Malmberg AB and Basbaum AI, Pain 1998)。放置後のマウスの体重は23-25gであった。坐骨神経を縛った群を4群に分けて、閾値を2回測定し、その平均をコントロールとした。その後、それぞれの群のマウスの脊髄くも膜下腔に、ネフィラセタム $5\mu\text{l}$ (1 nmol)、ネフィラセタム $5\mu\text{l}$ (10 nmol)、モルヒネ $5\mu\text{l}$ (10 nmol)、および生理食塩水 $5\mu\text{l}$ を投与後、10分おきに60分間閾値の測定を行った。一方、切開手術を行ったのみの対照群は3群に分け、上記と同様にコントロールを測定した後、それぞれの群のマウスの脊髄くも膜下腔に、ネフィラセタム $5\mu\text{l}$ (10 nmol)、モルヒネ $5\mu\text{l}$ (10 nmol)、および生理食塩水 $5\mu\text{l}$ を投与し、上記と同様に閾値の測定を行った。

実施例3 : von Frey test における神経因性疼痛抑制効果

実施例2と同様にしてオキシラセタム $5\mu\text{l}$ (10nmol)を投与して閾値の測定を行った。

実施例4 : von Frey test におけるネフィラセタム経口投与による神経因性疼痛抑制効果

体重 16-18g の ddY 系雄性マウス 36 匹を用いた。von Frey test ではマウスを網の上に置き、15分おきに後肢足趾を von Frey フィラメント(デジタル式ボンフライテスト 1601 型(IITC INC. U. S. A.))で刺激し、逃避反応を示したときの閾値をグラムで表した。マウスにペントバルビタール麻酔を施し、右後肢部分の皮膚を切開し、坐骨神経が見えるようにした。36 匹中 24 匹の坐骨神経線維の半分を

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

縫合糸で縛り、残り 12 匹 (sham 群) は切開手術のみ行った。切開部位を縫合した後、7 日目に実験を行った (Xun Ye et al., Jpn. J. Pharmacol. 2000, Malmberg AB and Basbaum AI, Pain 1998)。7 日後のマウスの体重は 23-25g であった。坐骨神経を結紮した群を 4 群に分けて、閾値を 2 回測定し、その平均をコントロールとした。その後それぞれの群のマウスにネフィラセタム 3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg および生理食塩水 (10ml/kg) を経口投与し、15 分おきに 90 分間閾値の測定を行った。一方、切開手術のみを行った対照群 (sham 群) は 2 群に分け、上記と同様にコントロール値を測定した後、それぞれの群にネフィラセタム 30mg/kg および生理食塩水 (10ml/kg) を経口投与し、上記と同様に閾値の測定を行った。

実施例 5 : Hargreaves test における糖尿病性神経因性疼痛に対する鎮痛効果

体重 28-30g の ddY 雄性マウス 36 匹を用いた。Hargreaves test ではマウスをガラス板の上に置き、10 分おきに後肢足蹠を輻射熱 (コンビネーション無痛覚計 336 型 (IITC INC. U. S. A.)) によって刺激し、逃避反応を示すまでの潜時を測定した。糖尿病マウスは 0.1N クエン酸緩衝液 (pH4.5) に溶解したストレプトゾトシン (200mg/kg) を尾動脈に投与して作製し、7 日目に実験を行った。空腹時 (絶食 3 時間後) の血中グルコース濃度が 300mg/dl 以上のマウスを糖尿病とした。36 匹中 24 匹を上記の方法で糖尿病マウスとして、残り 12 匹には 0.1N クエン酸緩衝液を尾動脈投与して比較対照群 (コントロール群) とした。糖尿病マウスを 4 群に分けて閾値を 2 回測定し、その平均をコントロールとした。その後それぞれの群のマウスにネフィラセタム 3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg および生理食塩水 (10ml/kg) を経口投与し、10 分おきに 60 分間潜時の測定を行った。一方、対照群 (コントロール群) は 2 群に分け、上記と同様にコントロール値を測定した後、それぞれの群にネフィラセタム 10mg/kg および生理食塩水 (10ml/kg) を経口投与し、上記と同様に潜時の測定を行った。

マウス末梢性疼痛試験法 (Peripheral nociception test) では、ブラジキニンを用いた化学的疼痛刺激に対する侵害受容性屈曲応答を評価した。神経傷害を伴わ

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

ない切開手術のみの対照群において、ネフィラセタムの脊髄くも膜下腔内投与による 0.01 から 10 pmol の足趾皮下投与によるブラジキニン応答に及ぼす影響は生理食塩水によるそれと比較して有意ではなかった。一方、神経傷害を引き起こした神経因性疼痛モデルでは、同等のブラジキニン応答は 100 倍低い 0.1 から 100 fmol の用量範囲によって引き起こされた。ネフィラセタム脊髄くも膜下腔内投与はこのブラジキニン過敏応答を完全に抑制するほどの強力な鎮痛効果を示した。

Von Frey test では 10 分間隔で 60 分間の時間範囲で与えた機械的侵害刺激による逃避反射を閾値 (g) で評価した。神経傷害を伴わない切開手術のみの対照群において、ネフィラセタム、モルヒネの脊髄くも膜下腔内投与はともに生理食塩水の投与と比較して有意な影響を示さなかった。一方、神経傷害を引き起こした神経因性疼痛モデルでは、侵害応答閾値は対照群に比較して二分の一程度に低下し、過敏応答を示した。モルヒネの脊髄くも膜下腔内投与 (10 nmol) はこの応答に有意な影響を及ぼさなかったが、ネフィラセタムはより低い 1 と 10 nmol により用量依存的に鎮痛効果を示し、その程度は対照群での閾値にまで達した。

一方、オキシラセタムは、von Frey test において、ネフィラセタムとほぼ同等の鎮痛効果を示した。また、ネフィラセタムは経口投与でも神経因性疼痛の抑制効果を示し、ネフィラセタムは糖尿病性神経因性疼痛に対しても抑制効果を示した。

以上の結果から、一般式 (I) で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩は、モルヒネに抵抗性の神経因性疼痛に対して優れた鎮痛効果を示すことが明らかとなった。

産業上の利用可能性

一般式 (I) で表される化合物又は製薬上許容されるその塩は、モルヒネに抵抗性の神経因性疼痛に対して優れた鎮痛効果を発揮でき、がん性疼痛などの治療

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

及び／又は予防のための医薬、又は鎮痛補助薬として有用である。

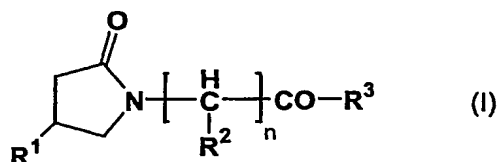
D

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



[式中、 R^1 は、水素原子又は水酸基を示し、

R^2 は、水素原子又は炭素数1から3のアルキル基を示し、

R^3 は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から3のアルキル基及び炭素数1から3のアルコキシル基からなる群から選ばれる原子又は置換基を1から3個有していてもよいフェニル基又は $-\text{NH}-\text{R}^4$

(R^4 は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から3のアルキル基及び炭素数1から3のアルコキシル基からなる群から選ばれる原子若しくは置換基を1から3個有していてもよいフェニル基、又は水素原子を示す。)

を示し、

n は0又は1を示す。]

で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含む神経因性疼痛の治療及び／又は予防のための医薬。

2. 請求の範囲第1項に記載の一般式 (I) で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含む神経因性疼痛の抑制のための医薬。

3. 請求の範囲第1項に記載の一般 (I) で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含む神経因性疼痛の鎮痛補助のための医薬。

4. 神経因性疼痛が、がん性疼痛、帯状疱疹後神経痛、開胸術後痛、糖尿病性ニューロパチー、CRPS、多発性硬化症、AIDS、三叉神経痛、視床痛、脊髄障害による対麻痺性疼痛症、無知覚性疼痛症、又は幻肢痛における神経因性疼痛

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

である請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の医薬。

5. 有効成分が、2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド、4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド、1-(4-メトキシベンゾイル)-2-ピロリジノン、(S)- α -エチル-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド又はN-(2, 6-ジメチルフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)アセトアミドである請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の医薬。

6. 有効成分が、4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミド又はN-(2, 6-ジメチルフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)アセトアミドである請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の医薬。

7. 有効成分が、N-(2, 6-ジメチルフェニル)-2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)アセトアミドである請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の医薬。

8. 神経因性疼痛の治療及び／又は予防方法であって、請求の範囲第1項に記載の式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩の治療及び／又は予防有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

9. 神経因性疼痛の抑制方法であって、請求の範囲第1項に記載の式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩の治療及び／又は予防有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

10. 神経因性疼痛の治療及び／又は予防の補助療法であって、請求の範囲第1項に記載の式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩の治療及び／又は予防有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

11. 神経因性疼痛の治療及び／又は予防方法であって、1以上の鎮痛剤とともに請求の範囲第1項に記載の式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩の治療及び／又は予防有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

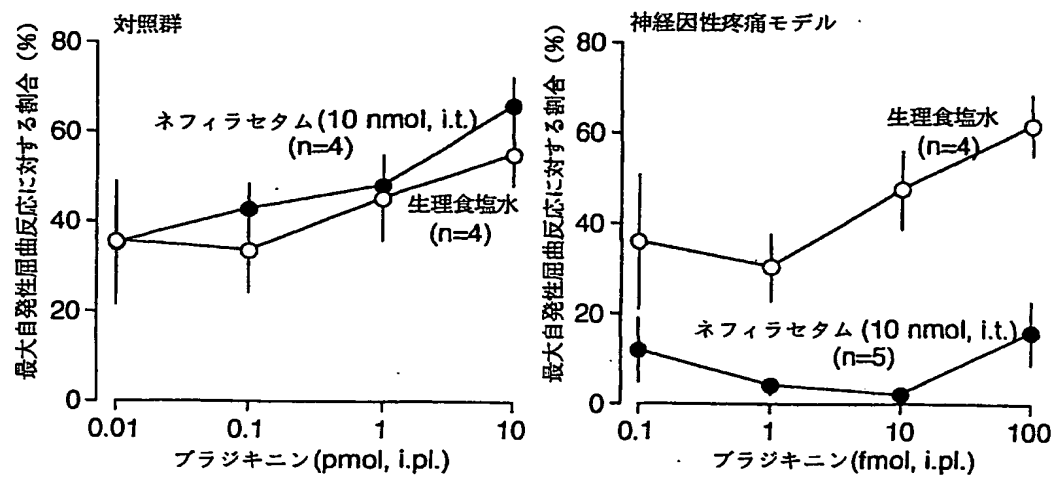
12. 請求の範囲第1項ないし第7項のいずれか1項に記載の医薬の製造のための式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

WO 02/053153

PCT/JP01/11356

第1図

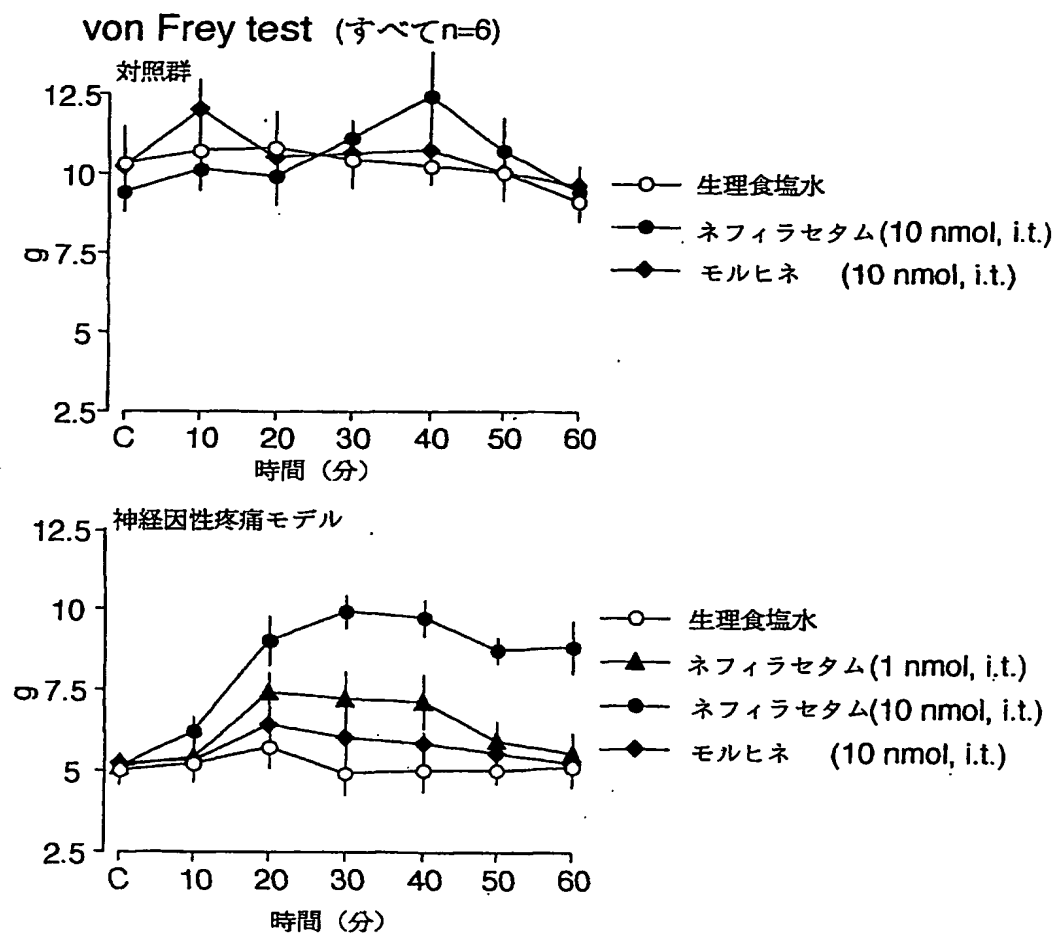
末梢性疼痛試験法



WO 02/053153

PCT/JP01/11356

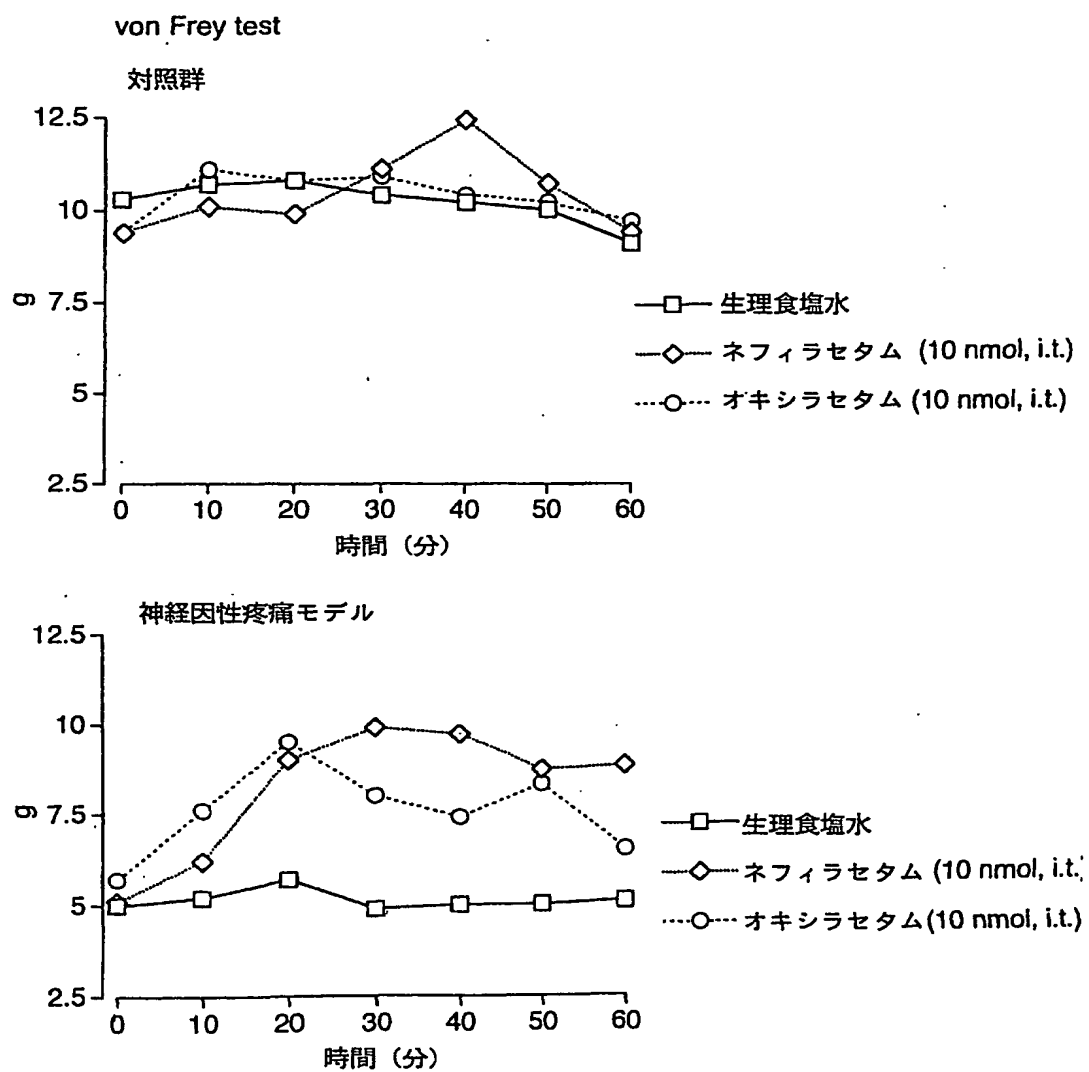
第2図



WO 02/053153

PCT/JP01/11356

第3図

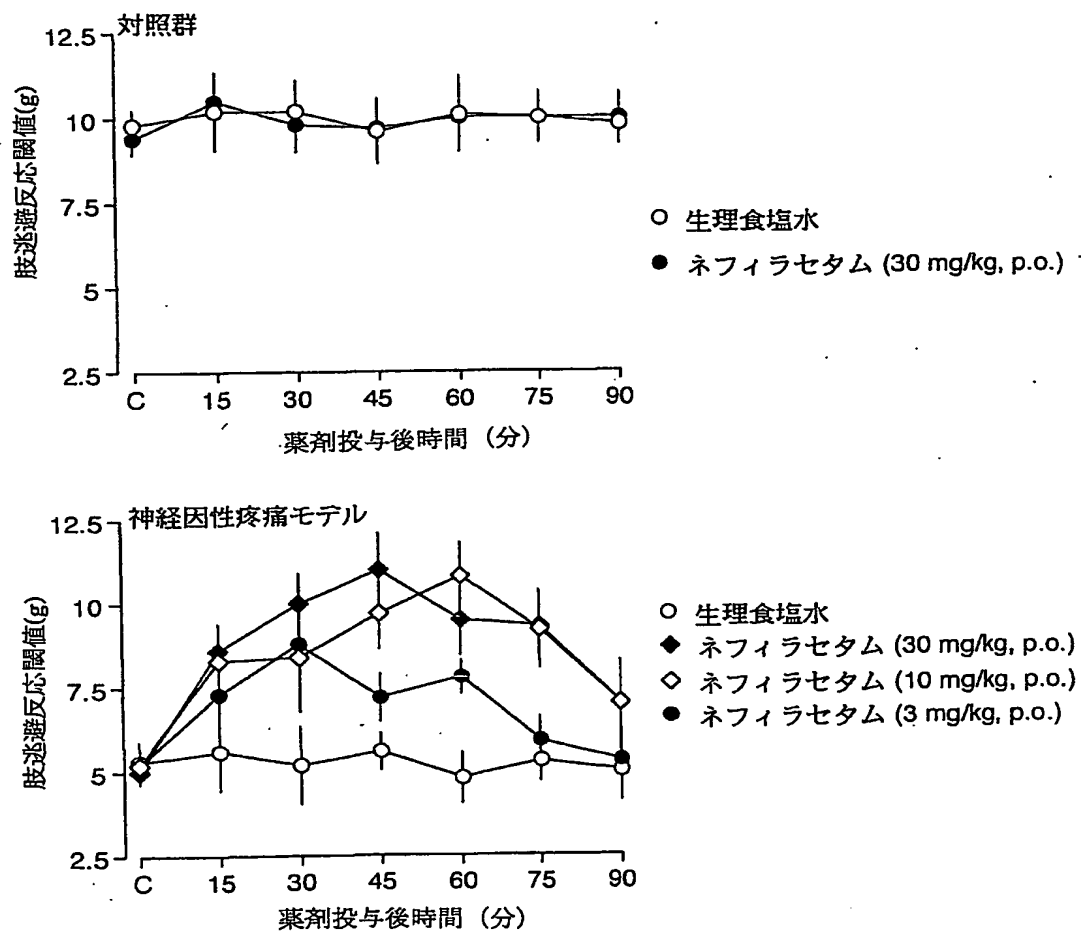


WO 02/053153

PCT/JP01/11356

第4図

von Frey test (全てn=6)

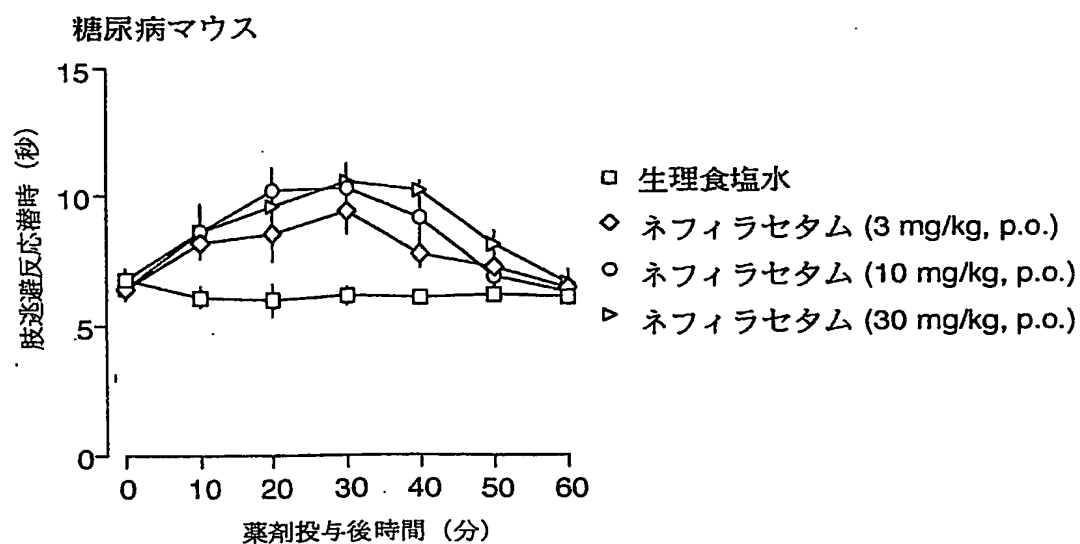
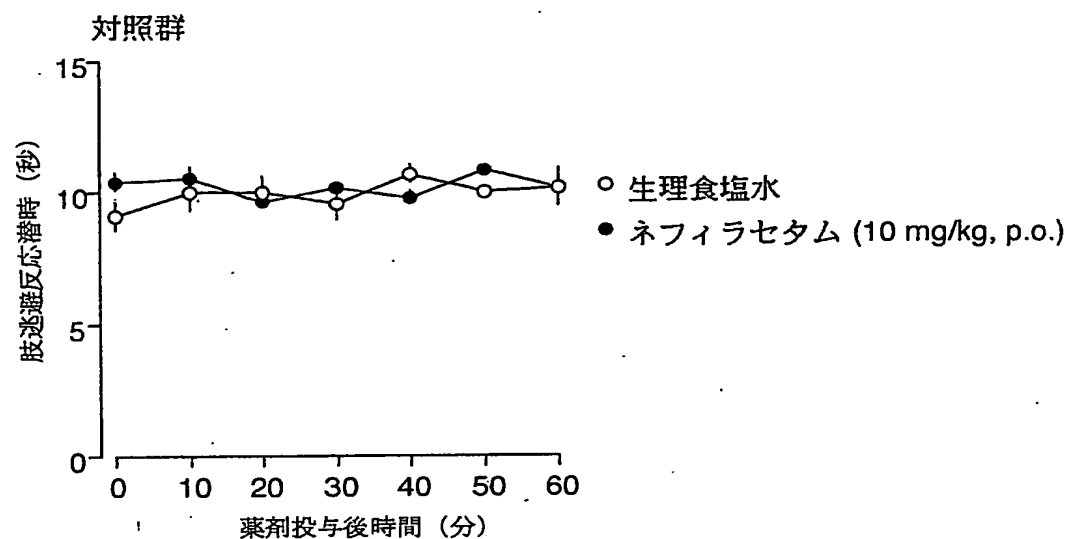


WO 02/053153

PCT/JP01/11356

第5図

Hargreaves test (全てn=6)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11356

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61K31/4015, A61P25/04, C07D207/27, 207/273 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ A61K31/4015, C07D207/27, 207/273 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-48657, A (SIGMA -TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.), 01 March, 1991 (01.03.91), Full text & EP 408524 A	1-7, 12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 March, 2002 (06.03.02)		Date of mailing of the international search report 02 April, 2002 (02.04.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11356

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8-11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 8-11 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP01/11356	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁷ A61K31/4015, A61P25/04, C07D207/27, 207/273			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁷ A61K31/4015, C07D207/27, 207/273			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		関連する 請求の範囲の番号
A	JP 3-48657 A (シグマダウ・インダストリエ・ファ ルマシウテイシエ・リウニ・テ・ソシエタ・ペル・アチオーニ) 1 991.03.01, 文献全体 & EP 408524 A		1-7, 12
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」 同一パテントファミリー文献	
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 06.03.02		国際調査報告の発送日 02.04.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/11356

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8-11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 8-11 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**